

## Une stérilité anovulatoire

**Une patiente souffrant de stérilité anovulatoire a suivi un traitement à base de clomifène. Celui-ci n'ayant pas donné les résultats escomptés, son médecin a choisi d'y associer des injections de gonadotrophine chorionique humaine.**

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

**Mots clés** - clomifène ; follitropine bêta ; inducteur gonadique de l'ovulation ; inducteur hypothalamique de l'ovulation ; gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ; stérilité

**Anovulatory infertility.** A patient suffering from anovulatory infertility has followed a treatment based on clomifene. As this has not produced the expected results, her doctor has chosen to combine it with injections of human chorionic gonadotropin.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

**Keywords** - clomifene; follitropin beta; gonadal ovulation inducer; human chorionic gonadotropin (hCG); hypothalamic ovulation inducer; infertility

Françoise  
COUIC-MARINIER<sup>a,\*</sup>  
Docteur en pharmacie

François PILLON<sup>b</sup>  
Pharmacologue

<sup>a</sup>5 rue Aristide-Maillol,  
87350 Panazol, France

<sup>b</sup>17 boulevard de Broesses,  
21000 Dijon, France

La stérilité correspond à l'impossibilité, pour un couple, d'avoir un enfant. Au sens strict, elle ne peut être confirmée qu'au terme de la vie reproductive. En France, un couple sur cinq consulte pour des difficultés de conception. Parmi eux, les deux tiers verront leur projet parental se réaliser grâce à un traitement.

La stérilité peut être expliquée par :

- l'impatience du couple qui ne se donne pas assez de temps pour concevoir un enfant, le délai requis étant, en moyenne, de quatre mois ;
- des rapports sexuels insuffisants, le taux de succès augmentant avec leur fréquence (une meilleure fertilité est, par ailleurs, observée

dans les deux jours qui précèdent l'ovulation) ;

- les causes féminines (30 % des cas) :
  - âge maternel (la fertilité diminue dès 25 ans pour devenir presque nulle après 45 ans) ;
  - troubles endocriniens (dysovulation) ;
  - raisons mécaniques (anomalies cervicales, obstruction tubaire bilatérale lors d'antécédents de salpingite, endométriose, facteurs environnementaux tels que le tabac...)
- les causes masculines (20 % des cas) :
  - qualité du sperme ;
  - facteurs obstructifs comme l'agénésie des canaux déférents (mucoviscidose) ;
  - facteurs généraux (âge, tabagisme, alcoolisme, toxicomanie, chaleur, toxiques) ;
- les origines mixtes (40 % des cas) ;
- les causes idiopathiques (10 % des cas).

Les investigations peuvent être commencées chez un couple désirant un enfant ayant eu des rapports sexuels (sans contraception) durant deux à trois ans sans résultats complets et suffisamment fréquents

\*Auteur correspondant.  
Adresse e-mail :  
marinier.francoise@wanadoo.fr  
(F. Couic-Marinier).



Figure 1. Traitement pour une stérilité anovulatoire.

(au moins deux à trois fois par semaine).

### Profil de la patiente

Madame M., 40 ans, se présente à l'officine dans le cadre de la prise en charge d'une stérilité anovulatoire. Elle a suivi un traitement reposant sur la prise d'un comprimé de Clomid® par jour, sans succès. Désormais, y sont associées des gonadotrophines. La patiente n'a jamais eu d'enfant.

### Historique

Madame M. ne présente pas d'antécédents particuliers.

### Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance émane d'un médecin spécialiste en gynécologie, la prescription de Puregon® et de Gonadotrophine chorionique Endo® 5 000 UI étant réservée aux spécialistes en gynécologie-obstétrique ou en endocrinologie-métabolisme. L'ordonnance est datée, signée et non renouvelable ; elle est recevable (figure 1).

### Questions préalables

« Prenez-vous d'autres traitements (même en automédication) ? »  
Réponse : « Non, pas en ce moment. Compte tenu de mes traitements, je préfère éviter. Mais je vais devoir maigrir et cela va être compliqué. »

### Analyse du traitement

♦ **Clomid®** : le clomifène est un inducteur hypothalamique de l'ovulation qui augmente la sécrétion des gonadotropines hypophysaires. Il est utilisé dans le traitement des stérilités féminines. La posologie habituelle est de 50 mg/jour pendant cinq jours, à partir du 3<sup>e</sup> ou 8<sup>e</sup> jour qui suit le début du saignement précédent, qu'il soit spontané ou provoqué. Lorsqu'elle se produit, l'ovulation intervient à une date très variable et imprévisible, parfois précocement, parfois jusqu'à dix

à quinze jours après la prise du dernier comprimé. En cas d'échec du traitement à cette dose sur deux ou trois cycles consécutifs et en l'absence de phénomènes d'intolérance, il est possible d'utiliser des posologies supérieures, à condition d'exercer une surveillance ambulatoire.

Le traitement par le clomifène peut entraîner trois types de réponses :

- absence totale de réponse ;
- réponse incomplète, c'est-à-dire apparition du pic clomifénique, mais pas du pic pré-ovulatoire des gonadotrophines ; il n'y a pas ovulation, mais simple sécrétion d'estrogènes par l'ovaire, sanctionnée par une hémorragie de privation ;
- réponse complète avec ovulation suivie de règles ou d'une grossesse.

♦ **Puregon®** : ce médicament fait partie des inducteurs gonadiques de l'ovulation. Analogue de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) produit par génie génétique, il s'agit d'une follitropine bêta. La croissance et la maturation des follicules ovariens se produisent au cours d'un traitement par FSH chez des femmes présentant un déficit en gonadotrophine. L'ovulation nécessite une administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) lorsqu'une maturation folliculaire adéquate est survenue.

♦ **Gonadotrophine chorionique Endo® 5000 UI** : cette hCG est utilisée en tant que substitut de l'hormone

lutéinisante (LH) dont elle est proche au niveau de la structure chimique. L'hCG est une hormone produite au cours de la grossesse, fabriquée par l'embryon peu de temps après la conception et, plus tard, par le trophoblaste (partie du placenta). Elle est excrétée dans l'urine, d'où elle est extraite et purifiée. Elle a pour fonction de stimuler le corps jaune ovarien pour produire de la progestérone et maintenir le placenta. L'hCG est correctement résorbée après administration intramusculaire. Elle stimule la production des hormones stéroïdes sexuelles. Chez la femme, les cellules interstitielles et celles du corps jaune produisent de la progestérone. Chez l'homme, les cellules de Leydig produisent de la testostérone. L'hCG peut mimer la montée de LH au milieu du cycle et stimuler l'ovulation chez une femme ayant une insuffisance gonadotrope.

### Effets indésirables

♦ **Clomid®** : hyperstimulation ovarienne (augmentation du volume ovarien, kystes ovariens, encadré 1), risque modéré de grossesse multiple (encadré 2), insuffisance de glaire cervicale, troubles visuels (vision trouble, persistance des images lumineuses, taches visuelles), bouffées de chaleur, intolérance digestive et aggravation d'une psychose préexistante.

♦ **Puregon®** : vomissements et nausées, douleur abdominale, syndrome d'hyperstimulation

#### Encadré 1. L'hyperstimulation ovarienne

La stimulation des ovaires réalisée en vue d'une ponction d'ovocytes fait courir un risque d'augmentation excessive du taux d'estradiol au moment de l'ovulation. Cette hyperestradiolémie est à l'origine de manifestations cliniques variables et peut, dans sa forme extrême, engager le pronostic vital : augmentation douloureuse du volume des ovaires ou exsudation, avec création d'un troisième secteur (ascite, épanchement pleural). La création de ce troisième secteur est à l'origine d'une hypovolémie avec risque d'insuffisance rénale fonctionnelle et d'une hémocoagulation avec hypercoagulabilité associée à un risque d'accident thromboembolique. Une surveillance rapprochée du taux d'estradiol (échographies pelviennes) est indispensable au cours d'une fécondation *in vitro*.

## Encadré 2. Les grossesses multiples

Lors du transfert des embryons *in utero*, le but est d'obtenir un taux d'implantation satisfaisant (environ 10 % par embryon) tout en limitant le risque de grossesse multiple, à l'origine d'une plus grande morbidité maternelle et fœtale. Deux ou trois embryons sont généralement implantés selon les indications.

ovarienne d'intensité légère ou modérée, maux de tête, fatigue, réaction locale/douleur au site d'injection, dépression, irritabilité, nervosité, diarrhée, douleur des seins, etc.

♦ **Gonadotrophine chorionique Endo® 5 000 UI** : augmentation de la taille des ovaires, prise de poids, douleurs abdominales, nausées et vomissements, élévation trop importante du taux d'estradiol sanguin, très rares accidents thromboemboliques artériels et veineux, etc.

## Signes d'alerte

Certains symptômes doivent inciter à orienter la patiente vers son médecin traitant ou les urgences : douleurs abdominales, signes d'hyperstimulation ovarienne ; toute manifestation allergique.

## Suivi du traitement

♦ **Surveillance de l'efficacité du traitement** :

- biologique (dosages hormonaux quotidiens de LH et d'estradiol à partir du 8<sup>e</sup> jour du cycle permettant d'adapter la posologie de Puregon®) ;
- radiologique par échographie (monitorage de l'ovulation se réalisant tous les jours à partir du 10<sup>e</sup> jour du cycle) ;
- clinique (survenue d'une grossesse unique ou multiple).

♦ **Tolérance du traitement** : l'hCG doit être utilisée sous stricte surveillance médicale. Un dosage de l'estradiol est nécessaire avant le

déclenchement de l'ovulation. Par ailleurs, l'échographie permet d'estimer le nombre et le diamètre des follicules afin d'éviter une intolérance en rapport avec une hyperstimulation ; le syndrome d'hyperstimulation peut tout particulièrement être dangereux au moment du déclenchement de l'ovulation.

## Médicaments d'automédication à proscrire

Il n'existe pas d'interactions significatives.

## Chronobiologie du traitement (sauf indication médicale contraire)

♦ **Clomid®** : 2 comprimés/jour (soit 100 mg) pendant cinq jours, du 3<sup>e</sup> au 7<sup>e</sup> jour du cycle pendant ou en dehors des repas, avec un peu d'eau. En cas d'oubli, il convient de prendre les comprimés dans les plus brefs délais sans jamais doubler la dose. Toutefois, si l'oubli date de plus de 12 heures, le médecin doit être contacté.

Le médicament se conserve à température ambiante.

♦ **Puregon®** : l'injection sous-cutanée se réalise tous les soirs vers 18h30 (même les dimanches et jours fériés). La posologie est de deux ampoules dans la même seringue le 4<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> jour du cycle ; elle sera ensuite adaptée par le médecin. En cas d'oubli, le médecin doit être contacté. Puregon® se conserve au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C (ne pas congeler).

♦ **Gonadotrophine chorionique Endo® 5 000 UI** : une injection intramusculaire de 5 000 UI le jour du déclenchement. En cas d'oubli, il convient de contacter le médecin. L'hCG se conserve à température ambiante.

## Conseils associés

Il est important de s'assurer que la femme suivant un traitement de la

stérilité n'est pas enceinte. En cas de doute, la réalisation d'un test de grossesse sensible et fiable est recommandée.

Comme avec tout inducteur de l'ovulation, une obésité importante doit faire différer la mise en route du traitement par clomifène. Les mesures diététiques doivent être envisagées en priorité.

Le couple doit être prévenu des risques inhérents à ce type de traitement : grossesse multiple et complications éventuelles.

Les bilans sanguins doivent être effectués dans les délais indiqués (dosage de la progestérone plasmatique entre le 20<sup>e</sup> et le 26<sup>e</sup> jour du cycle).

En cas de douleur pelvienne en cours de traitement, d'augmentation de poids et de sensation de gonflement généralisé, la patiente doit contacter immédiatement son médecin (risque d'hyperstimulation ovarienne).

L'injection de Gonadotrophine chorionique Endo® 5 000 UI peut induire une réaction positive aux tests antidopage. Elle est également susceptible de générer un résultat faussement positif des tests de grossesse pendant 8 à 15 jours selon la dose injectée. En cas de doute, la réalisation d'un nouveau test quelques jours plus tard est recommandée.

Un couple âgé de 25 ans doit attendre en moyenne quatre cycles avant qu'une grossesse commence. ▶

Déclaration de liens d'intérêts  
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.